

Best Available Copy

PCV / LV2004 / 00005

REC'D 10 AUG 2004

WIPO PCT

LV 04 / 00005



**LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE**

Patent Office of the Republic of Latvia

**APLIECĪBA**  
Certificate

Pieteikuma Nr.  
Application No.

**P - 03 - 87**

Apliecinām, ka šeit pievienotie dokumenti ir nākamajā lapā aprakstītā Latvijas Republikas Patentu valdē iesniegtā pieteikuma dokumentu precīzas kopijas:

We hereby certify that the attached documents are true copies from the documents of application described on the following page, as originally filed with the Patent Office of the Republic of Latvia



Latvijas Republikas Patentu valdes direktora uzdevumā  
For the Director of the Patent Office of the Republic of Latvia

M. Strautzele  
Valsts reģistru un dokumentācijas departamenta direktore  
Director of Department of State Registers & Documentation

Rīgā, 2004. gada 16. jūlijā

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**LATVIJAS REPUBLIKAS PATENTU VALDE**

Rīga, Cīrodes iela 7(70)  
✉ Pasta adrese:  
a/k 824, Rīga, LV 1010 Latvija

Telefons: 7027619  
Fax +371 7027690

**APLIECĪBAS 2. LAPA**  
Sheet 2 of the Certificate

**IZRAKSTS NO REĢISTRA**  
Extract of Register

Mūsu šifrs  
P-03-87

Mūsu datums  
04.08.2003

- (21) Pieteikuma numurs:  
Application number: **P-03-87**
- (22) Pieteikuma datums:  
Date of filing : **2003. gada 04. augusta**
- (71) Pieteicējs(i):  
Applicant(s): **Publiskā akciju sabiedrība "GRINDEKS"; Krustpils iela 53,  
Rīga LV-1057, LV**
- (54) Izgudrojuma nosaukums:  
Title of the invention: **3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnīl)propionāta nehigroskopiskie sāļi,  
to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz  
to bāzes**

IZRAKSTA BEIGAS  
End of Extract



04.08.03

AIZPILDA PATENTU VALDE

SAŅEMŠANAS DATUMS	SAŅEMŠANAS Nr. <b>P-03-87</b>	<b>[21]</b> PIETEIKUMA Nr.
<b>[22]</b> PIETEIKUMA DATUMS	<b>[51]</b> ISK INDEKSI	TRŪKSTOŠO DOK. SAŅEMŠANAS DATUMS PAPILDINĀJUMU SAŅEMŠANAS DATUMS

**LATVIJAS REPUBLIKAS  
PATENTU VALDEI**

Citadeles iela 7/70, Rīga  
Pasta adrese:  
a/k 824, Rīga, LV-1010, Latvija.  
Tālr.: +371 7027676  
Fakss: +371 7027690

**IESNIEGUMS  
PAR PATENTA PIEŠKIRŠANU  
IZGUDROJUMAM**
**PATENT  
APPLICATION**

 PIETEIKUMA ŠIFRS  
(JA VĒLAMŠ)

**[ PG/PT-MILD-1 ]**
**[54]** UZ PIEVIENOTO DOKUMENTU PAMATA LŪDZU PIEŠKIRT PATENTU IZGUDROJUMAM AR NOSAUKUMU

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas paņēmieni  
un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.**

**[71]** IZGUDROJUMA PIETEICĒJS/PIETEICĒJI (PAREDZAMĀIS PATENTA ĪPAŠNIEKS/ĪPAŠNIEKI)  
(JURIDISKĀM PERS. – UZŅĒMUMA NOSAUKUMS; FIZISKĀM PERS. – Vārds, Uzvārds)  
**Publiskā akciju sabiedrība "Grindeks"**  
**Reģ.Nr.000303493**

DZĪVES / ATRAŠANĀS VIETA, VALSTS (KODS)

**Krustpils 53, Rīga, LV-1057,  
Latvija (LV)**

LŪDZU NOTEIKT IZGUDROJUMA PRIORITĀTI

☐ KONVENCIJAS PRIORITĀTE

**[31]** DOK. Nr.

**[33]** VALSTS (KODS)

**[32]** DATUMS

☐ IZSTĀDES PRIORITĀTE; DOKUMENTA VEIDS

**[23]** DATUMS

**[72]** IZGUDROTĀJS / IZGUDROTĀJI  
(Vārds, Uzvārds)  
**Ivars Kalviņš**

**Anatolijs Birmans**

DZĪVES VIETA, VALSTS (KODS)

**Lībiešu iela 25, Ikšķile, Latvija  
(LV)**

**Ozolciema iela 46/3-15, Rīga,  
Latvija (LV)**

JA IERAKSTI NEIETILPST ATVEĻĒTĀJĀ VIETĀ, TADĒJĀS IERAKSTI PIELIKUMĀ

## IZGUDROJUMA APRAKSTS

**3-(2,2,2-Trimetilhidrazīnij)propionāta nehigroskopiskie sāļi, to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes.**

Izgudrojums attiecas uz nehigroskopiskiem 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta sāļiem ar kopējo formulu,  $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , kur  $X^-$  ir skābju anjons kas izvēlēts no grupas, sastāv no skābā orotāta, skābā fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta un/vai skābā pamoāta, orotāta un galaktarāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar to, ka tiem ir zema higroskopicitāte un palielināta termiskā izturība. Šis izgudrojums attiecas arī uz šādu sāļu iegūšanas paņēmieni un uz farmaceitiskajām kompozīcijām, kas satur šos sāļus.

3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts ir atklāts ASV patentā Nr.4481218.

Ir labi zināms, ka 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāts tā dihidrāta formā (ši viela pazīstama ar starptautisko nepatentēto nosaukumu Meldonium), tiek plaši lietots kā viela, kas regulē karnitīna un gamma-butirotetāna koncentrāciju attiecības organismā un tādējādi arī taukskābju beta-oksidācijas ātrumu (*Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. // Trends Cardiovasc.Med. – 2002. – Vol. 12, N.6. – P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. – Vol. 27, N.7. – P. 621-636. Mildronate, Met-88. Drugs Fut. 2001, 26(1), p.82).*

Pateicoties šīm īpašībām, Meldonium (ar reģistrētu preču zīmi „MILDRONĀTS® MILDRONATE®, МИЛДРОНАТ®”) tiek plaši lietots medicīnā kā antiīšēmisks un stressprotektīvs līdzeklis pie dažādām sirds asinsvadu saslimšanām un citām patoloģijām, kas saistītas ar audu išēmizāciju. (P.C.Карпов, О.А.Копельская, А.В.Врублевский, А.А.Соколов, А.Т.Тепляков, И.Скарда, В.Дзерве, Д.Клиняре, А.Витолс, У.Калвиньш, И.Калвиньш, Л.Матвеев, Д.Урбане. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология, 2000 , Vol.6, - P.69-74.) (angliski: R.S.Karpov, O.A.Koshelskaya, A.V.Vrublevsky,

A.A.Sokolov, A.T.Teplyakov, I.Skarda, V.Dzerve, D.Klintsare, A.Vitols, I.Kalvinsh, L.Matveyeva, D.Urbane. Clinical efficacy and safety of Mildronate in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. Kardiologiya, 2000 , Vol.6, - P.69-74.)

5 Tomēr viens no galvenajiem šīs darbīgās vielas trūkumiem ir tas, ka Meldoniums, kas kristāliskā formā ir dihidrāts, ir samērā higroskopisks savienojums. Meldoniuma dihidrāta masa jau pēc 24 stundām 100% mitrumā uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 10% un viela izveido sīrupu.

10 Diemžēl, Meldoniums nav arī īpaši termiski stabila viela, jo sildot tas ātri zaudē kristālhidrāta veidā saistīto ūdeni. Savukārt bezūdens Meldoniuma forma ir nestabila un ekstrēmi higroskopiska. Šādā formā šīs savienojums ātri iekrāsojas un iegūst specifisku nepatīkamu smaržu. Tātad, Meldoniuma kristālhidrāta higroskopicitāte un termiskā nestabilitāte ir būtisks šīs vielas trūkums, kas ierobežo iespējas no šī savienojuma izgatavot dažādas perorālās un ārējas pielietošanas  
15 ārstnieciskās formas. Pie tam Meldoniuma kristālhidrāts aktīvi zaudē ūdeni jau pie 40-45°C. Tas nozīmē, ka dotā preparāta āstnieciskās formas, ja tās satur Meldoniuma kristālhidrātu, zemēs ar karstu klimatu ir visai grūti ilgstoši uzglabāt.

Tā kā Meldoniuma kristālhidrāts nav īpaši piemērots zāļu formu izgatavošanai, tad šī izgudrojuma mērķis bija atrast Meldoniuma citas  
20 farmakoloģiski akceptējamās savienojumu formas, kuras būtu nehigroskopiskas un ilgstoši uzglabājamās jebkurā klimatiskajā zonā.

Ir zināms, ka aminoskābju betaīnu sāļi parasti ir samērā noturīgas vielas. Tāpat ir zināms, ka šie sāļi labi šķīst ūdenī, un sāļu iegūšanai izvēloties farmakoloģiski akceptējamās skābes, šo sāļu bioloģiskā iedarbība parasti neatšķiras  
25 no to veidojošā izejas savienojuma iedarbības.

Tomēr Meldoniuma sāļi kā ar vienbāziskām, tā divbāziskām, tā arī trīsbāziskām farmaceitiski akceptējamām skabēm ir tikpat higroskopiski vai pat vēl higroskopiskāki nekā pats Meldoniuma dihidrāts. Pie tam daudzi no tiem vispār nav iegūstami kristāliskā formā, jo veido stiklveida masas ar dažādu ūdens saturu tajos.

5

10

15

20

Minētos sāļus var iegūt arī no Meldoniuma ražošanas pusprodukta – 3(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta metil vai etilēstera attiecīgajiem sāļiem, pirmajā tehnoloģiskajā tos sildot ūdens vai ūdens – spirta šķīdumos ar attiecīgajām skābēm un tālāk apstrādājot, izdalot un attīrot analogi pirmajam iegūšanas paņēmienam.

5           Sekojoši, bet nelimitējoši piemēri ilustrē dažu Meldoniuma sāļu iegūšanu atbilstoši šim izgudrojumam.

10           **Vispārējā sāļu iegūšanas metode no Meldoniuma dihidrāta.** Meldoniuma dihidrātu un ~~skābi~~ maisot izšķīdina nelielā daudzumā ūdens pie 40-50°C. Iegūto šķīdumu ietvaicē vakuumā pie 40-50°C. Iegūtajai masai (visbiežāk tas ir viskozs sīrups) pievieno acetonu vai acetonitrilu un saberž. Izkritušo kristālisko masu maisa acetonā vai acetonitrilā vairākas stundas, filtrē, mazgā ar acetonu vai acetonitrilu, žāvē vakuumā istabas temperatūrā.

15           Paraugu higroskopiskuma testi tika veikti nosakot H<sub>2</sub>O saturu pirms testa un pēc 24 stundām 100% mitrumā (uzglabājot slēgtā traukā virs ūdens). Meldoniuma dihidrāts šādos apstākļos 24 stundu laikā piesaista 10% ūdens (pēc masas pieauguma). Ūdens saturs tika noteikts titrējot pēc Fišera metodes, bet gadījumos, kad viela izplūst - pēc parauga masas pieauguma.

Patentējamo izgudrojumu ilustrē, bet neierobežo sekojoši sāļu piemēri, kas iegūti pēc augšminētā paņēmiena:

20           **Meldoniuma orotāts (1:1).**  $T_{\text{kus}}$  211-214°C. <sup>1</sup>H NMR spektrs (D<sub>2</sub>O), δ, ppm: 2.56 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.29 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>); 6.18 (1H, s, –CH=). Atrasts, %: C 43.78; H 6.01; N 18.48. Aprēķināts, %: C 43.71; H 6.00; N 18.53. Sākotnējais H<sub>2</sub>O saturs paraugā 0.3919%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

25           **Meldoniuma fosfāts (1:1).**  $T_{\text{kus}}$  158-160°C. <sup>1</sup>H NMR spektrs (D<sub>2</sub>O), δ, ppm: 2.60 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>); 3.31 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3.35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N<sup>+</sup>) Atrasts, %: C 29.64; H 7.05; N 11.33 Aprēķināts, %: C 29.51; H 7.02; N 11.47. Sākotnējais H<sub>2</sub>O saturs paraugā 0.0762%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

**Meldoniuma fumarāts (1:1).**  $T_{\text{kus}}$  140-142°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs,  $\delta$ , ppm: 2.57 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ); 3.29 (2H, t,  $\text{CH}_2$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6.72 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Atrasts, %: C 45,46; H 6,94; N 10,72. Aprēķināts, %: C 45,80; H 6,92; N 10,68. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 0.18%; pēc 24 stundām 100% mitrumā tā saturs nemainās.

**Meldoniuma oksalāts (1:1).**  $T_{\text{kus}}$  123-125°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.61 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.30 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ). Atrasts, %: C 40.86; H 6.82; N 11.78. Aprēķināts, %: C 40.68; H 6.83; N 11.86. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 0.1661%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 3.1211%.

**Meldoniuma maleāts (1:1).**  $T_{\text{kus}}$  98-100°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.60 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.31 (2H, t,  $\text{NCH}_2$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6.35 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Atrasts, %: C 45.93; H 6.95; N 10.65. Aprēķināts, %: C 45.80; H 6.92; N 10.68. Higroskopiskuma tests. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 0.387%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 4.6844%.

**Meldoniuma orotāts (2:1).**  $T_{\text{kus}}$  148-150°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.49 (4H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.27 (4H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (18H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6.18 (1H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Atrasts, %: C 42.34; H 7.45; N 17.41. Aprēķināts, %: C 42.14; H 7.49; N 17.35. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 7.6175%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 6.4%).

**Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 2:1;  $\times \text{H}_2\text{O}$ ).**  $T_{\text{kus}}$  152-154°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.46 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.26 (4H, t,  $2 \times \text{NCH}_2$ ); 3.35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3.98 un 4.31 - divi zemas intensitātes singleti, mukskābes protoni. Atrasts, %: C 42.13; H 7.58; N 10.77. Aprēķināts, %: C 41.53; H 7.75; N 10.76. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 3.0414%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 7.6830%.

**Meldoniuma pamoāts (1:1;  $\times \text{H}_2\text{O}$ ).** Meldoniuma dihidrātu (5.46 g, 30 mmol) un pamojskābi (5.82 g, 15 mmol) sajauc ar ūdeni un acetonu (15 + 15 ml), iegūto suspensiju ietvaicē, atlikušajai viskozai masai pielej klāt 30-40 ml toluola, saberž un atkārtoti ietvaicē. Ja atlikums nav pietiekami sauss, apstrādi ar toluolu atkārtoti.

$T_{\text{kus}}$  128-133°C (sadal.).  $^1\text{H}$  NMR spektrs (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , ppm: 2.41 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.14 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.25 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 4.75 (2H, s,  $-\text{CH}_2-(\text{pam.})$ ); 7.12 (2H, t,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7.26 (2H, td,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7.77 (2H, d,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 8.18 (2H, d,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 8.35 (2H, s,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ). Atrasts, %: C 62,90; H 5,83; N 4,98. Aprēķināts, %: C 63,07; H 5,84; N 5,07. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs 1.71%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 9%.

**Meldoniuma sulfāts (2:1).**  $T_{\text{kus}}$  180-182°C (sadal.).  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.60 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.30 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ). Atrasts, %: C 37.08; H 7.73; N 14.29; S 8.20. Aprēķināts: C 36.91; H 7.74; N 14.35; S 8.21. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 0.313%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 11.8%.

**Meldoniuma dihloroacetāts (1:1).**  $T_{\text{kus}}$  86-88°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.61 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.31 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6.05 (1H, s,  $-\text{CHCl}_2$ ). Atrasts, %: C 35.13; H 5.85; N 10.10. Aprēķināts: C 34.92; H 5.86; N 10.18. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 1.17%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 12%.

**Meldoniuma mukāts (galaktarāts; 1:1).**  $T_{\text{kus}}$  152-154°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.47 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.26 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3.71 and 3.98 - divi zemas intensitātes singleti, mazšķīstošas mukskābes protoni. Atrasts, %: C 40.22; H 6.75; N 7,75%. Aprēķināts, %: C 40,22; H 6,79; N 7,86. Higroskopiskuma tests. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 1.98%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 12.8%.

**Meldoniuma fumarāts (2:1).**  $T_{\text{kus}}$  156-158°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.53 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_{2(\text{mildr.})}$ ); 3.29 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_{2(\text{mildr.})}$ ); 3.35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6.65 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}_{(\text{fumārsk.})}$ ). Atrasts, %: C 46.68; H 7.91; N 13.69. Aprēķināts, %: C 47.05; H 7.90; N 13.72. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 1.5136%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 13.4707%.

**Meldoniuma 2-aminoetānsulfonāts (taurāts; 1:1;  $\times 1.5\text{H}_2\text{O}$ ).**  $T_{\text{kuš.}}$  190-193°C (ar sadal.).  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.38 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.18-3.30 (4H, m,  $\text{NCH}_{2(\text{meld.})} + \text{CH}_{2(\text{taur.})}$ ); 3.34 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3.42 (2H, t,  $\text{CH}_{2(\text{taur.})}$ ). Atrasts, %: C 32.40; H 8.16; N 13.98; S 10.60. Aprēķināts, %: C 32.21; H 8.11; N 14.08; S 10.75.

5 Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 9.4824%; pēc 24 stundām 100% mitrumā - 17.0854%.

**Meldoniuma maleāts (2:1).**  $T_{\text{kuš.}}$  104-106°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.54 (4H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.30 (4H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (18H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 6.42 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ). Atrasts, %: C 46.59; H 7.88; N 13.50. Aprēķināts: C 47.05; H 7.90; N 13.72.

10 Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 1.3595%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

**Meldoniuma L-(+)-aspartāts (1:1;  $\times 2\text{H}_2\text{O}$ ).**  $T_{\text{kuš.}}$  146-148°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.49 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 2.70-2.99 (2H, m,  $\text{CH}_{2(\text{asp.})}$ ); 3.27 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3.95 (1H, dd,  $\text{CHNH}_2$ ). Atrasts, %: C 37.71; H 7.85; N 13.03.

15 Aprēķināts, %: C 38.09; H 7.99; N 13.33. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs 12.5%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

**Meldoniuma kreatināts (1:1;  $\times 3\text{H}_2\text{O}$ ).**  $T_{\text{kuš.}}$  227-228°C (sadal.).  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.38 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.03 (3H, s,  $\text{NMe}_{(\text{kreatīns})}$ ); 3.22 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 3.92 (2H, s,  $\text{NCH}_{2(\text{kreatīns})}$ ). Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs 15.8%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 18%.

20

**Meldoniuma sulfāts (1:1).**  $T_{\text{kuš.}}$  98-100°C.  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.62 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.31 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ). Atrasts, %: C 29.23; H 6.57; N 11.17; S 13.10. Aprēķināts: C 29.50; H 6.60; N 11.47; S 13.13.

25 Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 1.4189%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 20%.

- Meldoniuma magnija sukcināts (1:1:1;  $\times 2\text{H}_2\text{O}$ ).** (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts).  $T_{\text{kuš}}$  135-140°C (sadal.).  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.39 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 2.46 (4H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarsk.)); 3.22 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ). Atrasts, %: C 36.66; H 7.28; N 8.37. Aprēķināts: C 37.23; H 6.87; N 8.68.
- 5 Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 10.1215%; pēc 24 stundām 100% mitrumā parauga masa uz piesaistītā ūdens rēķina pieaug par 20%.

- Meldoniuma magnija citrāts (1:1:1;  $\times 2\text{H}_2\text{O}$ )** (sk. Meldoniuma-magnija tartrāts).  $T_{\text{kuš}}$  195-200°C (sadal.).  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.48 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 2.75 (4H, dd,  $2 \times \text{CH}_2$ (citr.)); 3.26 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.34 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ).
- 10 Atrasts, %: C 36.58; H 6.09; N 6.96. Aprēķināts: C 36.34; H 6.10; N 7.06. Sākotnējais  $\text{H}_2\text{O}$  saturs paraugā 9.45%; pēc 24 stundām 100% mitrumā izplūst.

Daudzi Meldoniuma sāļi pat pēc vairākkārtīgas apstrādes ar sausu acetonu un ilgstošas stāvēšanas aukstumā veido viskozas sīrupa vai stiklveida masas, piemēram:

- 15 **Meldoniuma citrāts (1:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.56 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 2.85 (4H, dd,  $2 \times \text{CH}_2$ (citr.)); 3.28 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ).

**Meldoniuma citrāts (2:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.51 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 2.81 (4H, dd,  $2 \times \text{CH}_2$ (citr.)); 3.26 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2\text{N}$ ); 3.35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ).

- 20 **Meldoniuma sukcināts (1:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.51 (2H, t,  $\text{CH}_2$ (meldon.)); 2.60 (4H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarskābe)); 3.27 (2H, t,  $\text{CH}_2$ (meldon.)); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ).

- 25 **Meldoniuma sukcināts (2:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.47 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 2.59 (4H, s,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (dzintarskābe)); 3.29 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 3.35 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ).

**Meldoniuma adipināts (2:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 1.55-1.70 (4H, m,  $2 \times \text{CH}_2$ (adip.)); 2.28-2.39 (4H, m,  $2 \times \text{CH}_2$ (adip.)); 2.45 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 3.24 (4H, t,  $2 \times \text{CH}_2$ (meldon.)); 3.34 (18H, s,  $2 \times \text{Me}_3\text{N}^+$ ).

**Meldoniuma tartrāts (1:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 2.57 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.29 (2H, t,  $\text{CH}_{2(\text{meldon.})}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 4.55 (2H, s,  $\text{CH}_{(\text{vīnsk.})}$ ).

**Meldoniuma laktāts (1:1).**  $^1\text{H}$  NMR spektrs ( $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ , ppm: 1.33-1.48 (3H, m,  $\text{Me}_{(\text{piensk.})}$ ); 2.50 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{COO}^-$ ); 3.26 (2H, t,  $\text{CH}_{2(\text{mildr.})}$ ); 3.35 (9H, s,  $\text{Me}_3\text{N}^+$ ); 4.21 (1H, kv,  $\text{CH}_{(\text{piensk.})}$ ).

Šis izgudrojums attiecas arī uz farmaceitiskajām kompozīcijām, kas kā aktīvo vielu satur vismaz vienu no izgudrojumā minētajiem nehigroskopiskajiem Meldoniuma sāļiem un farmaceitiski akceptējamās cietās un (vai) šķidrās palīgvielas, kādas lieto zāļu formu izgatavošanā. Priekšroka tiek dota cietajām kompozīcijām, kuras ir piemērotas, lai izgatavotu orāli ievadāmas ārstnieciskās formas, kā arī sīrupiem un šķīdumiem, kas satur patentējamās sāļus un palīgvielas.

Piemēram, viena no iespējamām farmaceitiskajām kompozīcijām, kas ilustrē doto izgudrojumu, ir sekojoša kompozīcija tablešu ražošanai:

<b>Meldoniuma nehigroskopiskā sāls</b>		
15	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Ciete	mg 20
	Talks	mg 10
	Ca-stearāts	mg 1
	Kopā	mg 531

Kapsulu ražošanai piemērotas kompozīcijas sastāva ilustrācija ir sekojoša:

<b>Meldoniuma nehigroskopiskā sāls</b>		
	atbilstoši izgudrojumam	mg 500
	Laktoze	mg 66
25	Ciete	mg 26
	Talks	mg 7
	Ca-stearāts	mg 3
	Kopā	mg 602

Gadījumā, ja aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas injekciju veidā vai pilienu, sīrupa vai dzēriena veidā perorāli, farmaceitiskā kompozīcija satur Meldoniuma sāli pēc šī izgudrojuma pēc kopējā daudzuma 0,5 līdz 60% pēc svara un kādu no farmaceitiski pieļaujamiem šķīdinātājiem, piemēram - destilētu ūdeni, izotonisko, glikozes vai buferšķīdumu.

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas tabletēs, kapletēs, dražējās, granulās, pulveros vai kapsulās, tās satur Meldoniuma nehigroskopisko sāli pēc kopējā daudzuma no 0,5 līdz 5 gr tabletē, kapletē, dražejā, kapsulā vai vienā porcijā pulvera vai granulu.

Gadījumā, kad aktīvā(s) viela(s) tiek ievadītas transkutāni, to saturs ziedē vai plāksīrī ir 0,5 -40 % pēc svara.

15

20

25

30

# IZGUDROJUMA FORMULA

1. 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta sāļi ar kopējo formulu:  
 $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , kur  $X^-$  ir farmaceitiskai lietošanai piemērotas  
 5 skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas sastāv no skābā orotāta, skābā  
 fosfāta, skābā fumarāta, skābā oksalāta, skābā maleāta, un/vai skābā pamoāta,  
 orotāta un galaktarāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta  
 dihidrāta ar to, ka tiem ir zema higroskopicitāte un palielināta termiskā  
 izturība.
- 10 2. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais orotāts
3. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fumarāts.
- 15 4. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais fosfāts.
5. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais oksalāts
- 20 6. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais maleāts
7. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta skābais pamoāts
8. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta orotāts
- 25 9. Sāls pēc punkta 1, kas atšķiras ar to, ka tas ir praktiski nehigroskopisks 3-  
 (2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta galaktarāts
- 30 10. Sāļi ar kopējo formulu  $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , kur  $X^-$  ir  
 farmaceitiskai lietošanai piemērotas skābes anjons, kas izvēlēts no grupas, kas  
 sastāv no sulfāta, dihloracetāta, skābā galaktarāta, fumarāta, taurāta, maleāta,  
 skābā aspartāta, kreatināta, skābā sulfāta, magnija

sukcināta, skābā citrāta, citrāta, sukcināta, skābā sukcināta, adipināta, skābā tartrāta un laktāta, kas atšķiras no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta dihidrāta ar palielinātu termisko izturību.

- 5 11. Farmaceitiska kompozīcija, kas atšķiras ar to, ka bez farmaceitiski pieļaujamām pildvielām un (vai) šķīdinātājiem tā kā darbīgo vielu satur vismaz vienu 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnij)propionāta nehigroskopisko sāli pēc punkta 1.-10. 0,5-95% pēc svara.
- 10 12. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta perorālai vai sublingvālai ievadīšanai un tai ir tabletes (ar vai bez pārklājuma), kapsulas, kapletes, daržejas, granulas, pulvera vai šķīduma forma, kura satur darbīgo vielu 0,1-5,0 gr pēc svara katrā tabletē, kapsulā, dražejā, granulu vai pulvera devā, vai arī tas ir 0,5-40% šķīdums vai sīrups perorālai ievadīšanai.
- 15 13. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 11 vai punkta 12, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no vielu grupas, kas sastāv no stearīnskābes un tās sāļiem, laktozes, glikozes, saharozes, cietes, talka, augu eļļām, polietilēnglikoliem, mikrokristāliskās celulozes, aerosola, aromatizatoriem, garšvielām, krāsvielām, etilspirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
- 20 14. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta parenterālai ievadīšanai un tai ir injekciju šķīduma forma, kas satur darbīgo vielu 5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamu šķīdinātāju.
- 25 15. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 14, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamais šķīdinātājs ir izvēlēts no šķīdinātāju grupas, kas satur destilētu ūdeni, izotonisko šķīdumu, buferšķīdumu vai glikozes šķīdumu, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
- 30 16. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas transkutānai ievadīšanai un tai ir ziedes, krēma, gela, emulsijas, šķīduma vai plākstera forma, kas satur darbīgo vielu 0,5-40 % pēc svara un farmaceitiski pieļaujamās pildvielas.

- 5 17. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 16, kas atšķiras ar to, ka farmaceitiski pieļaujamās pildvielas ir izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, konservantiem, emulgatoriem, stabilizatoriem, poraina polimēra materiāla, dimetilsulfoksīda, spirta un ūdens, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
- 10 18. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 1-10, kas atšķiras ar to, ka tā paredzēta darbīgās vielas rektālai ievadīšanai supozitoriju vai mikroklizmu veidā, kas satur darbīgo vielu 0,5-40% pēc svara un farmaceitiski pieļaujamās pildvielas.
- 10 19. Farmaceitiska kompozīcija pēc punkta 18, kas atšķiras ar to, ka, farmaceitiski pieļaujamās pildvielas izvēlētas no grupas, kas sastāv no ūdens, polietilēnglikoliem ar molmasu 400, 1500 un 4000, augu eļļām, taukiem, glicerīna, ūdens, konservantiem, emulgatoriem un stabilizatoriem, kas ņemti atsevišķi vai lietoti kombinācijās.
- 15 20. Sāļu pēc punkta 1-10 iegūšanas paņēmieni, kas atšķiras ar to, ka patentējamās sāļus iegūst no 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta dihidrāta un attiecīgās farmaceitiski akceptējamās skābes, tos pie temperatūras no 20-50°C sajaucot minimāli iespējamā daudzumā piemērota šķīdinātāja, kas izvēlēts no polāro šķīdinātāju grupas, kas sastāv no ūdens, acetona vai dimetilsulfoksīda, un pēc reakcijas beigām produktu izdalot un attīrot ar pazīstamiem tehnoloģiskiem paņēmieniem.
- 20

## KOPSAVILKUMS

Aprakstīti jauni 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi un to iegūšanas paņēmieni un farmaceitiskās kompozīcijas uz to bāzes. Sāļu kopējā formula ir  $X^-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , kur  $X^-$  ir skābes anjons ir izvēlēts no farmaceitiski akceptējamu skābju grupas. Īpaši piemēroti dažādu ārstniecisko formu ražošanā ir praktiski nehigroskopiskie skābie fumārskābes, fosforskābes, orotskābes, skābeņskābes, maleīnskābes, pamoīkskābes 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļi, kā arī 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta orotāts un galaktarāts. Izgudrojumā aprakstītas arī jaunas farmaceitiskas kompozīcijas, kas satur nehigroskopiskos 3-(2,2,2-trimetilhidrazīnija)propionāta sāļus orālai, parenterālai, subkutānai, transdermālai vai rektālai ievadīšanai.

15

20

25

30

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**